

靱帯修復を目指した骨結合性有機 - 無機複合ファイバーの作製

著者	岡田 拓磨
発行年	2020-03-25
学位授与番号	17104甲生工第362号
URL	http://hdl.handle.net/10228/00007786

氏名・(本籍)	岡 田 拓 磨 (広島県)
学位の種類	博 士 (工学)
学位記番号	生工博甲第362号
学位授与の日付	令和2年 3月 25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	靱帯修復を目指した骨結合性有機－無機複合ファイバーの作製
論文審査委員会	委員長 准教授 飯久保 智
	教 授 宮 崎 敏 樹
	准教授 前 田 憲 成
	教 授 内 藤 正 路

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

靱帯再建手術では、患者の腱の両端に合成高分子から成る人工靱帯を埋入する方法が普及している。しかし、人工靱帯は骨と結合せず、骨と材料間の摩擦が材料の摩耗や破断の原因となり得る。本研究では、骨と結合し組織の再生を促す人工靱帯の開発を目的として、生分解性高分子であるキトサンと、骨の無機成分であり骨結合性に優れるアパタイトを複合化したファイバーを合成し、その分子構造と、機械的特性やアパタイト形成能との関連性を調べている。さらに、得られたファイバーから繊維束を作製し、靱帯修復に適した機械的特性を得るための作製条件を明らかにしている。

第一章では靱帯の構造、力学的特性、靱帯組織再生に関わる因子を説明し、膝前十字靱帯（ACL）の疾患と従来の人工靱帯の課題、本研究の目的について述べている。米国内単独で 200,000 人以上の ACL 損傷患者が存在するとともに、この ACL は膝関節の安定な運動に必要な靱帯であり、ACL が破断した場合でも自然治癒せず人工物への置換が求められるため、理想的な人工靱帯として、骨と結合し組織再生後に分解吸収され、かつ線維芽細胞への応力遮蔽を起こさない材料が好ましいことが述べられている。

第二章では、酸性のキトサン溶液にシランカップリング剤の一種である 3-グリシドキシプロピルトリメトキシシラン（GPTMS）を添加し、凝固法を用いて単繊維を作製している。GPTMS の添加量と熟成時間によるファイバーの化学構造の変化と、その機械的特性を明らかにするとともに、ファイバー上で骨芽細胞様細胞 MG63 を培養し、細胞接着挙動を評価している。

GPTMS / キトサン = 0.1 (モル比) のキトサン溶液を 60℃ で 0 ~18 時間まで熟成したファイバーでは、キトサンの結晶性の低下は見られないことを示している。また、熟成 6 時間でキトサンのアミノ基量はほぼ一定となり GPTMS のキトサンへの結合はほぼ飽和に達したが、ケイ素の重合はこれ以降も進行することを示している。引張り試験の結果より、熟成 6 時間のファイバーで強度が最大に達し、これ以降強度が低下するこ

とを見出している。これは、さらなるケイ素の重合の進行によりキトサンの配向が乱れたことに起因すると推察している。また、キトサン単成分のファイバーと、熟成 6 時間で作製したキトサン-GPTMS ファイバー上で骨芽細胞様細胞 MG63 を培養したが、複合化によっても細胞の接着や増殖能力を大きく低下させないことを示している。以上の結果より、ファイバーの微細構造がその機械的特性を支配することを見出している。

第三章では、キトサンに骨の無機成分であるアパタイトを複合化したファイバーを作製している。具体的には、キトサンにリン酸イオンを添加した酸性の溶液を、カルシウムイオンを含む凝固液に押し出して、アパタイトを析出させた単繊維を作製している。酸性溶液中のリン酸濃度から単繊維中のアパタイトの形成量を調べるとともにファイバーの機械的特性を評価している。さらに擬似体液を用いてアパタイトの成長挙動を調べている。溶液中のリン酸イオン濃度の増大につれて、ファイバー中のアパタイト析出量も増大することを見出している。キトサン溶液中のリン酸イオン濃度を 0.02 M としたファイバーはアパタイト粒子がファイバー内部まで一様に分布した構造を持ち、ファイバー中のアパタイト粒子は生体骨中のアパタイト粒子と近い形状を持つことを見出している。また、乾燥状態ではリン酸イオン濃度を 0.03 M としたキトサン溶液から作製したファイバーのみ、キトサン単成分のファイバーと比べて引張り強度が向上したが、生体を模倣した膨潤状態では、キトサン単成分のファイバーの強度を上回る濃度条件の範囲が拡大することを見出している。また、得られたファイバーを擬似体液中に浸漬すると表面でのアパタイトの成長が見られ、生体内で短期間での骨結合が期待される。

第四章では、力学的な挙動を靱帯組織のそれに近づけるため、第三章で作製したキトサン-アパタイト系ファイバーから 1/1 管状繊維束を作製し、その機械的特性を評価している。繊維束中の単繊維の数を変化させたところ、12 あるいは 16 本の単繊維から作製した繊維束において、実際の靱帯の応力-歪み曲線に特徴的な爪先域と呼ばれる変形領域が認められ、1/1 管状繊維束が人工靱帯の作製に適していることを見出している。今回作製した繊維束は ACL の引張り応力には及ばないものの、上・中・下関節上腕靱帯から構成される肩の関節包複合体の引張り応力に近い値を示すことが分かった。本研究の成果は、異方性や生分解性を有する生体修復用有機-無機複合材料の設計に関する基礎的知見を与えるものと期待される。

学 位 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は有機-無機複合ハイブリッドから骨組織親和性に優れたファイバーを得るとともに、その分子構造や三次元形態を制御することにより、機械的特性の制御や靱帯修復に求められる応力遮蔽低減のための基礎的指針を明らかにし、生体軟組織修復用の複合材料設計の観点から有益な知見を与えるものである。

審査委員からは研究のオリジナリティ、目標とする性質、臨床での使用方法、本研究から見出された基礎的原理などに関する質問がなされ、いずれも著者から明快な回答が

得られた。また、公聴会においても、多数の出席者があり、種々の質問がなされたが、いずれも著者の説明によって質問者の理解が得られた。

以上により、論文審査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士（工学）の学位に十分値するものであると判断した。